

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Valsartan/hidroklorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Valsartan/hidroklorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Valsartan/hidroklorotiazid Krka 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
 Valsartan/hidroklorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Valsartan/hidroklorotiazid Krka 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 16,27 mg laktoze.
 Ena tableta vsebuje 44,41 mg laktoze.
 Ena tableta vsebuje 32,54 mg laktoze.
 Ena tableta vsebuje 100,70 mg laktoze.
 Ena tableta vsebuje 88,83 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

80 mg/12,5 mg: Filmsko obložene tablete so roza barve, ovalne, izbočene. Velikost tablete: dolžina: 10 mm, širina: 5 mm.
 160 mg/12,5 mg: Filmsko obložene tablete so rdeče rjave barve, ovalne, izbočene. Velikost tablete: dolžina: 14 mm, širina: 6 mm.
 160 mg/25 mg: Filmsko obložene tablete so svetlo rjave barve, ovalne, izbočene. Velikost tablete: dolžina: 14 mm, širina: 6 mm.
 320 mg/12,5 mg: Filmsko obložene tablete so roza barve, ovalne, izbočene. Velikost tablete: dolžina: 16 mm, širina: 8,5 mm.
 320 mg/25 mg: Filmsko obložene tablete so blede rumene barve, ovalne, izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani. Velikost tablete: dolžina: 16 mm, širina: 8,5 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.
 Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka s fiksno kombinacijo je indicirano za bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg je 1 filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg je 1 filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka 160 mg/25 mg je 1 filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg je 1 filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka 320 mg/25 mg je 1 filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Priporočeno je prilagajanje odmerkov posameznih učinkovin zdravila. Pri povečanju odmerka posamezne učinkovine je treba vsakega bolnika spremljati, da ne bi prišlo do hipotenzije in drugih neželenih učinkov.

Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom, velja razmisliti o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo, kadar je to klinično primerno. Pri tem je treba upoštevati priporočeno zaporedje povečevanja odmerka posamezne učinkovine.

Po uvedbi zdravljenja je treba oceniti klinični odziv na zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka. Če krvni tlak še vedno ni urejen, je odmerek mogoče povečati s povečevanjem odmerka ene ali druge učinkovine zdravila do največjega odmerka kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 320 mg/25 mg.

Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih.

Pri večini bolnikov opažajo največji učinek v 4 tednih, pri nekaterih bolnikih pa je za to lahko potrebnih 4 do 8 tednov zdravljenja, kar je treba upoštevati v obdobju prilagajanja odmerkov.

Če po 8 tednih jemanja zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka 320 mg/25 mg ni opaziti ustreznega dodatnega učinka, je treba razmisliti o uvedbi dodatnega antihipertenzivnega zdravila (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka se lahko jemlje s hrano ali brez nje, treba pa ga je zaužiti z vodo.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) ni treba prilagajati odmerka. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka kontraindicirano za bolnike s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in z anurijo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka hidroklorotiazida. Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali z biliarno cirozo in s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, druga sulfonamidna zdravila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Sočasna uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremembe elektrolitov v serumu

Valsartan

Sočasno jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin itd.), ni priporočljivo. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Ob zdravljenju s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o hipokaliemiji. Priporočljivo je pogosto spremljati koncentracije kalija v serumu. Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, je bilo povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, povečujejo izločanje magnezija s sečem, kar lahko pripelje do hipomagneziemije. Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija, kar lahko pripelje do hiperkalcemije. Kot pri vsakem bolniku, ki jemlje diuretike, je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali s hipovolemijo

Bolnike, ki jemljejo tiazidne diuretike, vključno s hidroklorotiazidom, je treba spremljati glede možnih kliničnih znakov neravnovesja tekočin ali elektrolitov.

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki jemljejo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Krka redko pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Krka.

Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali z drugimi boleznimi, pri katerih je spodbujen reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem

Pri bolnikih, pri katerih je ledvično delovanje lahko odvisno od delovanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno ledvično odpovedjo in/ali s smrtjo. V oceno bolnikovega stanja s srčnim popuščanjem ali po miokardnem infarktu je treba vedno vključiti oceno ledvične funkcije. Uporaba kombinacije valsartana in hidroklorotiazida pri bolnikih s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ni dokončno raziskana.

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zato ni mogoče izključiti, da bi jemanje kombinacije valsartana in hidroklorotiazida zaradi zaviranja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema lahko povzročilo ledvično okvaro. Ti bolniki ne smejo jemati zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka.

Stenoza ledvične arterije

Bolniki z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice za zdravljenje hipertenzije ne smejo uporabljati zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka, saj pri njih lahko pride do povečanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Krka, saj njihov reninsko-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri vseh drugih vazodilatatorjih je posebna pozornost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo (HOCM).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in s kreatininskim očistkom ≥ 30 ml/min ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka pri bolnikih z ledvično okvaro je priporočljivo redno spremljati serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline.

Presaditev ledvic

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri uporabi tiazidov pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost, saj lahko manjše spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov vodijo v hepatično komo.

Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in povečajo serumske koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Tiazidi lahko zmanjšujejo izločanje kalcija s sečem in povzročajo občasno rahlo povečanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih presnovnih motenj kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prisotnega hiperparatiroidizma. Pred preiskavami delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

PI_Text056993_1	- Updated:	Page 5 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočljivo prekiniti zdravljenje. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo ali astmo.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi do trajne izgube vida. Osnovno zdravljenje je čim hitrejšo prenehanje uporabe zdravila. Če intraokularni tlak ostane previsok, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali na penicilin.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z valsartanom in s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Pri sočasni uporabi z zaviralcev ACE in tiazidov, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasnim jemanjem valsartana in litija ta kombinacija ni priporočljiva. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujno, se priporoča skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Druga antihipertenzivna zdravila

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka lahko poveča učinek drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (na primer gvanetidina, metildope, vazodilatatorjev, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev, blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in zaviralcev ponovnega privzema dopamina).

Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Lahko pride do zmanjšane odziva na presorske amine. Klinični pomen tega učinka ni zanesljiv in ni zadosten razlog, da navedenih snovi ne bi uporabljali.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z več kot 3 g acetilsalicilne kisline na dan in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka in nesteroidnih protivnetnih zdravil poslabša delovanje ledvic in poveča koncentracijo kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati ledvično delovanje in poskrbeti za zadosten vnos tekočin.

Interakcije z valsartanom

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi nadomestki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Če ocenite, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, treba uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočljivo spremljati koncentracije kalija v plazmi.

Prenašalci

Podatki in vitro kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Sočasno dajanje zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (npr. ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prenehanju sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili je potrebna posebna previdnost.

Brez interakcij

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katerokoli od naslednjih učinkovin: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom in glibenklamidom. Pri sočasni uporabi digoksina in indometacina lahko pride do interakcij s hidroklorotiazidno sestavino zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka (glejte interakcije s hidroklorotiazidom).

Interakcije s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

Hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida se lahko poveča pri sočasni uporabi kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilne kisline in derivatov. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazid-valsartan, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je potrebna previdnost pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in zdravil, ki lahko sprožijo torsades de pointes, zlasti pri sočasni uporabi antiaritmikov skupin Ia in III ter nekaterih antipsihotikov.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu

Hiponatriemično delovanje diuretikov se lahko stopnjuje pri sočasni uporabi zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki in podobno. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil se priporoča previdnost.

Glikozidi digitalisa

Lahko pride do hipokaliemije ali hipomagneziemije. Obe sta neželena učinka, ki ju povzročajo tiazidi, in povečujeta verjetnost za pojav srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

Kalcijeve soli in vitamin D

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno z hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in kalcijevih soli lahko pri bolnikih s predispozicijo za hiperkalcemijo (na primer pri hiperparatiroidizmu, malignih obolenjih ali zaradi jemanja vitamina D) povzroči hiperkalcemijo zaradi povečane tubulne reabsorpcije kalcija.

Antidiabetična zdravila (peroralne oblike in inzulin)

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnih zdravil.

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitno ledvično odpovedovanje, povezano s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Ker hidroklorotiazid lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba povečati odmerjanje probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergična sredstva in ostala zdravila (npr., ki vplivajo na želodčno motiliteto)

Antiholinergična sredstva (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov; verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa je pričakovano, da prokinetična zdravila, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov.

Amantadin

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

Ionske izmenjevalne smole

Holestiramin oziroma holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, kar lahko vodi v zmanjšane terapevtske učinke tiazidnih diuretikov. Vpliv te interakcije je mogoče omiliti s prilagajanjem odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalnih smol tako, da bolnik vzame hidroklorotiazid najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole ali 4-6 ur po njej.

Citotoksična sredstva

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice (npr. ciklofosfamida in metotreksata) in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurare.

Ciklosporin

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.

Alkohol, barbiturati ali narkotiki

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in substanc, ki prav tako znižujejo krvni tlak (z zaviranjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčnega sistema ali z neposrednim vazodilatatornim delovanjem) lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Metildopa

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali metildopo in hidroklorotiazid, so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Jodirana kontrastna sredstva

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno ledvično odpoved, posebno pri uporabi velikih odmerkov jodiranih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki glede tveganja za teratogene učinke pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso dokončni, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko. Iz teh razlogov uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka med dojenjem ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni po organskih sistemih razvrščeni neželeni učinki, ki so jih opisovali v kliničnih študijah, in laboratorijski izvidi, ki so se pogosteje pojavljali pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v primerjavi s placebom, pa tudi neželeni učinki iz posameznih poročil iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Pri zdravljenju s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

lahko pride tudi do neželenih učinkov, ki so znani pri uporabi vsake posamezne učinkovine, a jih v kliničnih študijah niso opažali.

Neželeni učinki, predstavljeni v nadaljevanju, so glede na pogostnost definirani kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov valsartana in hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje

občasni dehidracija

Bolezni živčevja

zelo redki omotičnost

občasni parestezija

pogostnost neznana sinkopa

Očesne bolezni

občasni zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni tinitus

Žilne bolezni

občasni hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni kašelj

pogostnost neznana nekardiogeni pljučni edem

Bolezni prebavil

zelo redki diareja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni mialgija

zelo redki artralgija

Bolezni sečil

pogostnost neznana okvarjeno ledvično delovanje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni utrujenost

Preiskave

pogostnost neznana povečana koncentracija sečne kisline v serumu, povečana koncentracija bilirubina v serumu, povečana koncentracija kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, povečana koncentracija dušika sečnine v krvi, nevtropenija

Drugi podatki o posameznih sestavinah zdravila

Drugi neželeni učinki, ki so jih opisovali pri posamezni učinkovini, bi lahko bili tudi neželeni učinki pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida, čeprav jih niso opažali v kliničnih študijah ali po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pogostnost neznana zmanjšana koncentracija hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

pogostnost neznana druge preobčutljivostne/alergijske reakcije, vključno s serumsko boleznijo

Presnovne in prehranske motnje

pogostnost neznana povečana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni vrtoglavica

Žilne bolezni

pogostnost neznana vaskulitis

Bolezni prebavil

občasni bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogostnost neznana zvišane vrednosti testov jetrnega delovanja

Bolezni kože in podkožja

pogostnost neznana angioedem, izpuščaji, srbenje

Bolezni sečil

pogostnost neznana ledvična odpoved

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov hidroklorotiazida

Hidroklorotiazid že več let široko predpisujejo, pogosto v odmerkih, ki so večji od odmerkov pri uporabi zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Krka. Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

pogostnost neznana nemelanomski kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki trombocitopenija, včasih s purpuro

zelo redki agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga

pogostnost neznana aplastična anemija

Bolezni imunskega sistema

zelo redki preobčutljivostne reakcije

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti hipokaliemija, zvišana koncentracija lipidov v krvi (večinoma pri višjih odmerkih)

pogosti hiponatriemija, hipomagneziemija, hiperurikemija

redki hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija in poslabšanje urejenosti glikemije pri sladkorni bolezni

zelo redki hipokloremična alkalozna

Psihiatrične motnje

redki depresija, motnje spanja

Bolezni živčevja

redki glavobol, omotičnost, parestezija

Očesne bolezni

redki okvara vida

pogostnost neznana akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice

Srčne bolezni

redki srčne aritmije

Žilne bolezni

pogosti posturalna hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zelo redki dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

pogosti izguba apetita, blaga navzea in bruhanje

redki zaprtje, nelagodje v trebuhu, driska

zelo redki vnetje trebušne slinavke

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki intrahepatična holestaza ali ikterus

Bolezni sečil

pogostnost neznana okvara ledvic, akutna ledvična odpoved

Bolezni kože in podkožja

pogosti urtikarija in druge vrste izpuščajev

redki fotosenzitivnost

zelo redki nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza, reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa

pogostnost neznana multiformni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogostnost neznana zvišana telesna temperatura, astenija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogostnost neznana mišični spazem

Motnje reprodukcije in dojk

pogosti impotenca

¹ Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok. Poleg tega lahko pri prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida pride do naslednjih znakov in simptomov: do navzeje, somnolence, hipovolemije in do elektrolitskega neravnovesja, povezanega s srčnimi aritmijami in mišičnimi spazmi.

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja ter vrste in izraženosti simptomov; pri čemer je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti vznak in mu hitro nadomestiti elektrolite in tekočino.

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Valsartana ni mogoče odstraniti s hemodializo, ker se v plazmi močno veže, medtem ko je hidroklorotiazid mogoče očistiti iz telesa z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in diuretiki; oznaka ATC: C09DA03.

Valsartan in hidroklorotiazid

V dvojno slepem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje 12,5 mg hidroklorotiazida ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo 12,5 mg hidroklorotiazida (5,2/2,9 mmHg) ali 25 mg hidroklorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak na < 90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (60 %), v primerjavi s tistimi, ki so jemali 12,5 mg hidroklorotiazida (25 %) ali 25 mg hidroklorotiazida (27 %).

V dvojno slepem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje 80 mg valsartana ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo 80 mg valsartana (3,9/5,1 mmHg) ali 160 mg valsartana (6,5/6,2 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak na < 90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (51 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo 80 mg valsartana (36 %) ali 160 mg valsartana (37 %).

V dvojno slepem randomiziranem s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo samo 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg) ali z jemanjem samo 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak na < 90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (64 %), v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid (41 %).

V dvojno slepem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje 12,5 mg hidroklorotiazida ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo 25 mg hidroklorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (krvni tlak < 140/90 mmHg ali znižanje sistoličnega krvnega tlaka za ≥ 20 mmHg ali znižanje diastoličnega krvnega tlaka za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida 160/12,5 mg (50 %), v primerjavi s tistimi, ki so jemali 25 mg hidroklorotiazida (25 %).

V dvojno slepem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje 160 mg valsartana ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju obeh kombinacij valsartana in hidroklorotiazida – 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo 160 mg valsartana (8,7/8,8 mmHg). Tudi razlika v znižanju krvnega tlaka med jemanjem odmerkov 160/25 mg in 160/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 160/25 mg (68 %) in 160/12,5 mg (62 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 160 mg (49 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) ali z valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan in hidroklorotiazid 160/25 mg (81 %) in valsartan in hidroklorotiazid 160/12,5 mg (76 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (41 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (54 %) ali samo valsartan 160 mg (59 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranim preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje hidroklorotiazida 12,5 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v primerjavi z uporabo samo hidroklorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (krvni tlak <140/90 mmHg ali znižanje sistoličnega krvnega tlaka za ≥ 20 mmHg ali znižanje diastoličnega krvnega tlaka za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartana in /hidroklorotiazida 160/12,5 mg (50 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranim preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 160 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju obeh kombinacij valsartana in hidroklorotiazida 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in valsartana in hidroklorotiazida 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Tudi razlika znižanja krvnega tlaka med uporabo odmerkov 160/25 mg in 160/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida 160/25 mg (68 %) in 160/12,5 mg (62 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 160 mg (49 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so primerjali jemanje različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacij valsartana in hidroklorotiazida 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) ali z valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartana in hidroklorotiazida 160/25 mg (81 %) in valsartana in hidroklorotiazida 160/12,5 mg (76 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (41 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (54 %) ali samo valsartan 160 mg (59 %).

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 320 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartana in hidroklorotiazida 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) in valsartana in hidroklorotiazida 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo valsartana 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Tudi razlika znižanja sistoličnega krvnega tlaka med jemanjem odmerkov 320/25 mg in 320/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan in hidroklorotiazid 320/25 mg (75 %) in 320/12,5 mg (69 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 320 mg (53 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so primerjali jemanje različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z jemanjem posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacij valsartan/ hidroklorotiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) in 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (7,0/5,9 mmHg) ali z monoterapijo s hidroklorotiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) ali z valsartanom 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan in hidroklorotiazid 320/25 mg (85 %) in 320/12,5 mg (83 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (45 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (60 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (66 %) ali samo valsartan 320 mg (69 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 320 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacij valsartana in hidroklorotiazida 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) in valsartan/ hidroklorotiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo valsartana 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Tudi razlika znižanja sistoličnega krvnega tlaka med jemanjem odmerkov 320/25 mg in 320/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (75 %) in 320/12,5 mg (69 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 320 mg (53 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so primerjali jemanje različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z jemanjem posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacije valsartan in hidroklorotiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) in 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (7,0/5,9 mmHg) ali z monoterapijo s hidroklorotiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) ali z valsartanom 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan in hidroklorotiazid 320/25 mg (85 %) in 320/12,5 mg (83 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (45 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (60 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (66 %) ali samo valsartan 320 mg (69 %).

V kontroliranih kliničnih študijah s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je prišlo do zmanjšanja koncentracije kalija v serumu, ki je bila odvisna od odmerka. Do zmanjšanja koncentracije kalija v serumu je prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so jemali 25 mg hidroklorotiazida, kot pri tistih, ki so jemali 12,5 mg hidroklorotiazida. V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo valsartana

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

in hidroklorotiazida je valsartan, ki zadržuje kalij, ublažil zmanjševanje koncentracije kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid.

Ugodni učinki valsartana v kombinaciji s hidroklorotiazidom na kardiovaskularno umrljivost in obolevnost zaenkrat niso znani.

Rezultati epidemioloških študij kažejo, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjšuje tveganje za kardiovaskularne bolezni in smrt.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko povečana koncentracija angiotenzina II v plazmi spodbuja nezavrtne receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-krat) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE), znane tudi kot kininaza II, ki angiotenzin I pretvarja v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne okrepijo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostost suhega kašlja pri bolnikih, ki so dobivali valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so dobivali zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, p < 0,05). V kliničnem preskušanju je pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem z zaviralcem ACE v anamnezi suh kašelj, do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE (p < 0,05).

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Do največjega znižanja krvnega tlaka po večkratnem odmerjanju pride pri kateremkoli odmerku v 2 do 4 tednih, in to znižanje se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja valsartana ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina z urinom (urinary albumin excretion – UAE). V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom – Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenjevali zmanjšanje izločanja albumina z urinom po jemanju valsartana (v odmerku 80–160 mg enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5–10 mg enkrat na dan) pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom 58 µg/min; v skupini z amlodipinom 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim ledvičnim delovanjem (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo (p < 0,001) za 42 % (–24,2 µg/min; 95-odstotni IZ od –40,4 do –19,1) pri zdravljenih z valsartanom in približno za 3 % (–1,7 µg/min; 95-odstotni IZ od –5,6 do 14,9) pri zdravljenih z amlodipinom kljub podobnemu obsegu znižanja krvnega tlaka pri obeh skupinah. V študiji o zmanjševanju proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria – DROP) so naprej proučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 20–700 µg/min) in z ohranjenim ledvičnim delovanjem (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od treh skupin z odmerki po 160, 320 ali 640 mg valsartana enkrat na dan, ki so

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

jih jemali 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih jemanja 160 mg valsartana je bila sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša od izhodiščne vrednosti, kar za 36 % (95-odstotni IZ od 22 do 47 %), po jemanju 320 mg valsartana pa za 44 % (95-odstotni IZ od 31 do 54 %). Zaključili so, da se z jemanjem 160 do 320 mg valsartana pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno v približno enaki meri povečajo izločanje natrija in klorida, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem pa povzročijo povečanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter zmanjšanje koncentracije kalija v serumu. Povezavo med reninom in aldosteronom predstavlja angiotenzin II, zato je pri sočasnem jemanju valsartana zmanjšanje koncentracije kalija v serumu manj izraženo kot pri monoterapiji s hidroklorotiazidom.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan in hidroklorotiazid

Sistemska biološka uporabnost hidroklorotiazida je pri sočasni uporabi valsartana za približno 30 % manjša. Sočasna uporaba hidroklorotiazida ne vpliva bistveno na kinetične lastnosti valsartana. Navedeno medsebojno delovanje na noben način ne vpliva na kombinirano uporabo valsartana in hidroklorotiazida, saj so rezultati kontroliranih kliničnih študij pokazali jasen antihipertenzivni učinek, ki je večji kot pri uporabi vsake posamezne učinkovine posebej ali pri jemanju placeba.

Valsartan

Absorpcija

Po peroralnem jemanju samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Njegova povprečna absolutna biološka uporabnost je 23-odstotna. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je približno 8 ur po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri preiskovancih, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato se valsartan lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu okrog 17 litrov, kar kaže, da se v tkiva ne porazdeli veliko valsartana. Močno pa se veže na beljakovine v serumu (94- do 97-odstotno), predvsem na albumin.

Biotransformacija

Biološko se transformira malo valsartana, saj je v obliki metabolitov mogoče prestreči le približno 20 % odmerka. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multiekspONENTNO kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (t_{max} je približno 2 uri). Povečevanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno z odmerkom v terapevtskem območju. Učinek hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega sploh pride, ima le majhen kliničen pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4 do 8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Izločanje

PI_Text056993_1	- Updated:	Page 19 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Hidroklorotiazid se večinoma izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se iz plazme izloči s povprečnim razpolovnim časom 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratni uporabi ne spremeni, kopičenje pa je ob uporabi enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka hidroklorotiazida se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen. Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida v primerjavi z zdravimi prostovoljci zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh.

Ledvična okvara

Bolnikom s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 30 do 70 ml/min, ki jemljejo zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Krka v skladu s priporočenim odmerjanjem, ni treba prilagajati odmerkov.

O uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in pri bolnikih na dializi ni podatkov. Valsartan se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti, lahko pa z dializo odstranimo hidroklorotiazid.

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je povprečna najvišja koncentracija hidroklorotiazida zvišana, AUC povečana, hitrost izločanja urina pa zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

V farmakokinetični študiji pri bolnikih z blago (n = 6) do zmerno (n = 5) motnjo jetrnega delovanja je bila izpostavljenost valsartanu približno dvakrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Razpoložljivih podatkov o uporabi valsartana pri bolnikih s hudo motnjo jetrnega delovanja ni (glejte poglavje 4.3). Jetrne bolezni ne vplivajo pomembno na farmakokinetične lastnosti hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Potencialno toksičnost kombinacije valsartana in hidroklorotiazida po peroralni uporabi so raziskovali na podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do šest mesecev. Ugotovili niso ničesar, kar bi nasprotovalo uporabi terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

Spremembe, ki jih je kombinacija povzročala v študijah kronične toksičnosti, je po vsej verjetnosti mogoče pripisati valsartanu. Toksikološki ciljni organ so bile ledvice, pri čemer je bila reakcija bolj izrazita pri marmozetkah kot pri podganah. Kombinacija je, verjetno zaradi spremenjene ledvične hemodinamike, povzročila ledvično okvaro (nefropatijo s tubulno bazofilijo, povečane koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi in kalija v serumu, povečan volumen urina in povečano količino elektrolitov v urinu pri odmerkih 30 mg valsartana/kg/dan + 9 mg hidroklorotiazida/kg/dan pri podganah in pri odmerkih 10 mg valsartana/kg/dan + 3 mg hidroklorotiazida/kg/dan pri marmozetkah). Pri podganah ti odmerki predstavljajo 0,9- oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,3- oziroma 1,2-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki,

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

da gre za 320 mg peroralnega odmerka valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan za 60-kilogramskega bolnika.)

Uporaba velikih odmerkov kombinacije valsartana in hidroklorotiazida je povzročila zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (koncentracij eritrocitov, hemoglobina in hematokrita pri odmerkih 100 + 31 mg/kg/dan pri podganah in pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan pri marmozetkah). Pri podganah ti odmerki predstavljajo 3- oziroma 12-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,9- oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki, da gre za 320 mg peroralnega odmerka valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan za 60-kilogramskega bolnika.)

Pri marmozetkah so opažali poškodbe želodčne sluznice (pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan). Uporaba kombinacije je povzročila tudi hiperplazijo aferentnih arteriol v ledvicah (pri podganah pri odmerkih 600 + 188 mg/kg/dan, pri marmozetkah pa pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan). Pri marmozetkah ti odmerki predstavljajo 0,9- oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². Pri podganah pa ti odmerki predstavljajo 18- oziroma 73-kratnik največjega priporočenega odmerka za valsartan oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki, da gre za 320 mg peroralnega odmerka valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan za 60-kilogramskega bolnika.)

Opisane učinke pripisujejo farmakološkemu delovanju velikih odmerkov valsartana (preprečevanju zaviranja sproščanja renina, ki ga povzroča angiotenzin II, in spodbujanju celic, v katerih nastaja renin). Do teh učinkov prihaja tudi pri uporabi zaviralcev ACE. Kaže, da ti izsledki nimajo nobenega pomena za uporabo terapevtskih odmerkov valsartana pri ljudeh.

Kombinacije valsartana in hidroklorotiazida niso testirali glede mutagenosti, povzročanja lomljenja kromosomov ali karcinogenosti, ker ni bilo nobenih znakov za interakcije med učinkovinama. Te teste so opravili ločeno z valsartanom in s hidroklorotiazidom, pri čemer niso opažali nobenih znakov mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti za valsartan in mutagenosti ali lomljenja kromosomov za hidroklorotiazid.

Pri podganah so za mater toksični odmerki (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem pri potomstvu povzročili zmanjšano preživetje, manjšo telesno maso, upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan za 60-kilogramskega bolnika). Podobne izsledke so opažali pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida pri podganah in kuncih. V študijah embriofetalnega razvoja (segmenta II) pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida na podganah in kuncih niso zasledili teratogenosti, opažali pa so toksično delovanje na plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
premreženi natrijev karmelozat
povidon K-25
brezvodni koloidni silicijev dioksid

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Filmska obloga:

hipromeloza 2910 6 cP

titanov dioksid (E171)

makrogol 4000

rdeči železov oksid (E172) – samo v 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg in 320 mg/12,5 mg filmsko obloženih tabletah

rumeni železov oksid (E172) – samo v 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg in 320 mg/25 mg filmsko obloženih tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Valsartan/hidroklorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 in 280 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Valsartan/hidroklorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 in 280 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Valsartan/hidroklorotiazid Krka 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 in 280 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Valsartan/hidroklorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1 in 280 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Valsartan/hidroklorotiazid Krka 320mg/25 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1 in 280 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

PI_Text056993_1	- Updated:	Page 22 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01605/001-067

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 8. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 10. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 9. 2023